

Transdermal therapeutic system for administration of oxybutynin, especially for treatment of bladder dysfunction, having two-phase matrix layer of active agent-containing droplets dispersed in adhesive

Publication number: DE10060550 (C1)

Publication date: 2002-04-18

Inventor(s): BRACHT STEFAN [DE] +

Applicant(s): LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE] +

Classification:


- international: **A61K31/216; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/30; A61K47/32; A61K8/02; A61K8/30; A61K8/34; A61K8/37; A61K8/41; A61K8/72; A61K8/81; A61K8/89; A61K8/891; A61K9/70; A61P17/00; A61K31/21; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/30; A61K47/32; A61K8/02; A61K8/30; A61K8/72; A61K9/70; A61P17/00; (IPC1-7): A61L15/44**

- European: A61K31/216; A61K9/70E2B6B; A61K9/70E2B6B2; A61K9/70E2K

Application number: DE20001060550 20001206


Priority number(s): DE20001060550 20001206

Also published as:

 US2004057985 (A1)
 JP2004514738 (T)
 EP1347749 (A2)
 WO0245699 (A2)
 WO0245699 (A3)
 AU3452502 (A)

<< less

Cited documents:

 DE19812413 (C1)

Abstract of **DE 10060550 (C1)**

Transdermal therapeutic system (TTS) consists of a removable protective film and a water vapor-impermeable backing layer bonded to matrix layer(s). The matrix layer consist of two immiscible phases, i.e. droplets of an internal phase containing (A) (as the base or hydrochloride) dispersed in an external phase consisting of pressure-sensitive adhesive based on hydrocarbon polymer(s) and/or silicone polymer(s). An Independent claim is included for the preparation of the matrix layer, by: (a) forming or providing solutions of the polymers of the internal and external phases; (b) adding (I) (as the base or hydrochloride) to the internal phase solution; (c) mixing the two polymer solutions under stirring to give a stable emulsion; and (d) coating the emulsion on a carrier film and drying.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 100 60 550 C 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 L 15/44

⑳ Aktenzeichen: 100 60 550.8-45
㉑ Anmeldetag: 6. 12. 2000
㉒ Offenlegungstag: -
㉓ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 18. 4. 2002

DE 100 60 550 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑬ Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑭ Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑰ Erfinder:

Bracht, Stefan, Dr., 56299 Ochtendung, DE

⑤② Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 198 12 413 C1

⑤④ Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Oxybutynin und Verfahren zur Herstellung
Oxybutynin enthaltender Wirkstoffschichten

⑤⑤ Ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur
Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin, welches eine
im wesentlichen wasserdampfdurchlässige Rück-
schicht (1), mindestens eine damit verbundene, haftkle-
bende Matrixschicht (2, 3) und eine wiederablösbare
Schutzfolie (4) aufweist, ist dadurch gekennzeichnet, daß
die genannte Matrixschicht zwei nicht miteinander misch-
bare Phasen, nämlich eine innere und eine äußere Phase,
umfaßt, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybu-
tynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid enthält und
tröpfchenförmig in der äußeren Phase (3) dispergiert ist,
und wobei die äußere Phase ein auf der Basis von Kohlen-
wasserstoffpolymeren oder/und Silikonpolymeren herge-
stellter Haftkleber ist.

DE 100 60 550 C 1

BUNC ATTORNEY DOCKET NUMBER: 11321-015-999
SERIAL NUMBER: 10/140,096
REFERENCE: B01



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

①⑪ **Patentschrift**
①⑩ **DE 100 60 550 C 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 L 15/44

⑦① Aktenzeichen: 100 60 550.8-45
⑦② Anmeldetag: 6. 12. 2000
⑦④ Offenlegungstag: -
⑦⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 18. 4. 2002

DE 100 60 550 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ **Patentinhaber:**

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑦④ **Vertreter:**

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦② **Erfinder:**

Bracht, Stefan, Dr., 56299 Ochtendung, DE

⑤⑥ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:**

DE 198 12 413 C1

⑤④ **Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Oxybutynin und Verfahren zur Herstellung
Oxybutynin enthaltender Wirkstoffschichten**

⑤⑦ Ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur
Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin, welches eine
im wesentlichen wasserdampfundurchlässige Rück-
schicht (1), mindestens eine damit verbundene, haftkle-
bende Matrixschicht (2, 3) und eine wiederablösbare
Schutzfolie (4) aufweist, ist dadurch gekennzeichnet, daß
die genannte Matrixschicht zwei nicht miteinander misch-
bare Phasen, nämlich eine innere und eine äußere Phase,
umfaßt, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybu-
tynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid enthält und
tröpfchenförmig in der äußeren Phase (3) dispergiert ist,
und wobei die äußere Phase ein auf der Basis von Kohlen-
wasserstoffpolymeren oder/und Silikonpolymeren herge-
stellter Haftkleber ist.

DE 100 60 550 C 1

- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS) zur Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin. Sie betrifft ferner ein Herstellungsverfahren für Oxybutynin enthaltende Wirkstoffschichten von transdermalen therapeutischen Systemen.
- [0002] Oxybutynin ist ein Anticholinergikum und Spasmolytikum, das vor allem zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen, insbesondere von Harndrang, Inkontinenz oder Nykturie, verwendet wird. Gewöhnlich wird dieser Wirkstoff als Oxybutynin-Hydrochlorid oral verabreicht, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln oder Syrup.
- [0003] Daneben sind in der Literatur auch transdermale therapeutische Systeme beschrieben worden, welche die Verabreichung dieses Wirkstoffs über die Haut ermöglichen sollen. Beispielfhaft wird hierzu auf die Patentschriften der Fa. ALZA (US 5,500,222, US 5,411,740, US 5,900,250 und EP 721 349), der Fa. Theratech (US 5,834,010) und der Schwarz Pharma AG (DE 198 12 413 C1) verwiesen.
- [0004] Jedoch wurde in der Mehrzahl dieser Patentschriften die Notwendigkeit konstatiert, daß zur Erzielung therapeutisch wirksamer Absorptionsraten von Oxybutynin durch die Haut ein permeationsverbessernder Zusatz (Enhancer) im TTS anwesend sein muß. Als Enhancer wurden dabei folgende Substanzen vorgeschlagen: Monoglyceride oder Fettsäuren (US 5,500,222, US 5,411,740,), ein Gemisch aus Monoglyceriden und Lactat-Estern (US 5,900,250) oder Triacetin (US 5,834,010).
- [0005] Der Einsatz von Enhancern ist jedoch mit einem erhöhtem Risiko von Hautreizungen verbunden. Allgemein gilt, daß der Zusatz von Enhancern möglichst vermieden werden sollte, wenn sich die erforderlichen transdermalen Absorptionsraten auch ohne einen solchen Zusatz erzielen lassen.
- [0006] Zwar konnte in DE 198 12 413 C1 gezeigt werden, daß die erforderlichen Flußraten auch mit einem transdermalen System ohne Enhancerzusatz erreicht werden können. Allerdings sind die dort beschriebenen Systemaufbauten auf die Heißschmelztechnologie ausgerichtet. Diese Enhancer-freien Formulierungen werden auf der Basis ammoniogruppenhaltiger (Meth-)Acrylatpolymere hergestellt. Das dabei eingesetzte Heißschmelzverfahren macht den Zusatz von Weichmachern, in diesem Fall aus der Gruppe der Citronensäure-Ester, erforderlich. Dies stellt eine starke Einschränkung dar, weil die deutliche Mehrzahl von TTS-Marktprodukten und die dafür vorhandenen Produktionsstätten auf die lösemittel-basierte Produktion ausgerichtet sind, und nicht auf die Heißschmelztechnologie.
- [0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, transdermale therapeutische Systeme für die Verabreichung von Oxybutynin bereitzustellen, mit denen therapeutisch wirksame Absorptionsraten erreicht werden können, ohne daß ein Zusatz von permeationsfördernden Substanzen (Enhancern) notwendig ist, und die auf der Basis lösemittelhaltiger Prozesse wirtschaftlich und in großem Maßstab produziert werden können und nicht den Einsatz von Heißschmelzverfahren erfordern.
- [0008] Diese Aufgabe konnte durch den in Anspruch 1 beschriebenen, überraschend einfachen Systemaufbau gelöst werden; weitere besonders nützliche Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen beschrieben.
- [0009] Die erfindungsgemäßen TTS mit den im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Merkmalen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine wirkstoffhaltige Matrixschicht aufweisen, die im wesentlichen aus zwei nicht miteinander mischbaren Phasen (2, 3) aufgebaut ist. Dabei handelt es sich um eine innere und eine äußere Phase, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid enthält und tröpfchenförmig in der äußeren Phase (3) dispergiert ist. Die äußere Phase ist ein auf der Basis von Kohlenwasserstoffpolymeren oder/und Silikonpolymeren hergestellter Haftkleber.
- [0010] Eine weitere Ausführungsform sieht vor, daß in der inneren Phase neben Oxybutynin auch dessen pharmakodynamisch aktiver Hauptmetabolit Desethyloxybutynin enthalten ist. Vorzugsweise sind Oxybutynin und Desethyloxybutynin in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 enthalten.
- [0011] Des weiteren wird bevorzugt, daß Oxybutynin und, sofern im TTS enthalten, auch Desethyloxybutynin zu mindestens 90% als (S)-Enantiomer vorliegen.
- [0012] Bevorzugt liegt der/die Wirkstoff(e) in gelöster Form vor, wobei mindestens 50 Gew.-% des Wirkstoffs gelöst sind, besonders bevorzugt 90-100 Gew.-%.
- [0013] Durch den erfindungsgemäßen Aufbau der Matrix aus zwei Phasen, wobei die Wirkstofflösung oder wirkstoffhaltige Zubereitung tröpfchenförmig in einer umgebenden Polymerphase dispergiert bzw. emulgiert ist, kann eine optimale Ausschöpfung der thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs erreicht werden. Dies hat zur Folge, daß ein Zusatz von Enhancer-Substanzen nicht erforderlich ist, um ausreichende Hautpermeationsraten zu erzielen.
- [0014] Der Aufbau eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems ist beispielhaft in Fig. 1 dargestellt (Schnittdarstellung). Der/die Wirkstoff(e) bzw. die Wirkstofflösung (gegebenenfalls in Kombination mit einem Binderpolymer) bildet die innere Phase (2) und befindet sich tröpfchenförmig verteilt in einer umgebenden, haftklebenden äußeren Phase (3). Das System ist auf der hautabgewandten Seite mit einer vorzugsweise wasserdampfdurchlässigen Rückschicht (1) sowie auf der Hautkontaktseite mit einer wiederablösbaren Schutzschicht (4) ausgestattet. Dieser beispielhafte Grundtyp kann auf verschiedene Weise, wie nachfolgend beschrieben, abgewandelt werden. Ebenso können die TTS in unterschiedlichen geometrischen Flächenformen hergestellt werden, z. B. rund, oval oder länglich.
- [0015] Im einfachsten Fall besteht die innere Phase (2) ausschließlich aus der flüssigen Wirkstofflösung oder -dispersion. Dies entspricht einer tröpfchenförmigen Verteilung des Wirkstoffs innerhalb einer mit dem Wirkstoff übersättigten äußeren Phase und stellt seine maximale thermodynamische Aktivität sicher. Besonders bevorzugt ist jedoch eine Ausführungsform, bei der die wirkstoffhaltige innere Phase (2) einen Zusatz eines oder mehrerer Bindemittel (auch Verdickungsmittel genannt) enthält. Auf diese Weise kann verhindert werden, daß der Wirkstoff aus der tröpfchenförmigen inneren Phase sich an den Grenz- bzw. Oberflächen der Matrixschicht anreichert, wodurch die Klebkraft der haftklebenden Matrixschicht beeinträchtigt werden könnte. Zudem würde die an den Grenzflächen austretende Wirkstofflösung unerwünschterweise als Trennmittel wirken, so daß diese Schichten nicht mehr mit Folien, z. B. PET-Folien als Rückschicht (1), laminiert werden könnten.
- [0016] Überraschenderweise wurde gefunden, daß dieses Phänomen besonders wirksam durch einen Zusatz bestimm-

ter Polymere als Binde- bzw. Verdickungsmittel zu der inneren Phase (2) unterdrückt oder vollständig verhindert werden kann. Unter diesen Voraussetzungen können mindestens 5 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 25 Gew.-% des Wirkstoffs Oxybutynin in die Matrix eingearbeitet werden, ohne daß es zu einem Ausschwitzen oder Austreten des Wirkstoffs an der Oberfläche der Wirkstoffmatrix kommt.

[0017] Andererseits sollte der Polymerzusatz zu der inneren Phase (2) in möglichst geringer Menge erfolgen, vorzugsweise sollte sein Anteil höchstens dem Gewichtsanteil des enthaltenen Oxybutynins entsprechen. Durch einen zu hohen Anteil an Bindemittel-Polymer in der inneren Phase könnte die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs aufgrund seiner Löslichkeit in dem Bindemittel unnötigerweise herabgesetzt werden. Vorzugsweise ist das Binde- oder Verdickungsmittel in einem Anteil von mindestens 10 Gew.-%, vorzugsweise von 10–50 Gew.-% vorhanden, bezogen auf die innere Phase.

[0018] Die innere Phase der erfindungsgemäßen, aus zwei Phasen aufgebauten Matrixschicht enthält mindestens 25 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mehr als 70 Gew.-% Oxybutynin, gegebenenfalls in Kombination mit Desethyloxybutynin.

[0019] Als Binde- bzw. Verdickungsmittel, welche die oben beschriebenen Vorteile haben, eignen sich insbesondere Polymere aus der Gruppe der Acrylat-Copolymere und der Methacrylat-Copolymere, vorzugsweise basische Polymere, z. B. (Meth)acrylat-Copolymere mit einem Gehalt an Aminogruppen. Besonders bevorzugt wird ein Poly(meth)acrylat-copolymer aus neutralen Methacrylsäureestern und Dimethylaminoethylmethacrylat verwendet; ein solches wird unter der Bezeichnung Eudragit E von der Firma Röhm Pharma vertrieben.

[0020] Ferner eignen sich als Binde- bzw. Verdickungsmittel insbesondere auch neutrale (Meth)acrylat-Copolymere, beispielsweise ein Copolymerisat auf der Basis von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester (z. B. Plastoid B; Hersteller: Röhm Pharma), oder carboxylgruppenfreie Polyacrylathafkleber (z. B. Durotak 387-2516; Fa. National Starch). Schließlich können zwei oder mehrere der genannten Polymere auch als Kombination oder Gemisch in der inneren Phase vorhanden sein.

[0021] Grundsätzlich ist bei der Auswahl des Binderpolymers bzw. der Binderpolymere darauf zu achten, daß in dem Rezepturansatz eine stabile Dispersion bzw. Emulsion mit geringen Tröpfchengrößen der wirkstoffhaltigen inneren Phase erhalten wird. Dies wird durch geringe Grenzflächenenergien zwischen den Polymeren der inneren und der äußeren Phase begünstigt.

[0022] Die äußere, haftklebende Phase (3) ist aus reinen Kohlenwasserstoffpolymeren oder/und aus Silikonpolymeren zusammengesetzt. Als Kohlenwasserstoffpolymere können beispielsweise Polyisobutylen, Polyisopren, Polybuten sowie Block-Copolymere der Typen Styrol-Isopran-Styrol und Styrol-Butadien-Styrol verwendet werden. Zur Optimierung der haftklebenden Eigenschaften können Tackifier aus der Gruppe der Haft- oder Weichharze zugesetzt werden.

[0023] Alternativ kann die äußere Phase basierend auf haftklebenden Silikonpolymeren hergestellt werden; besonders bevorzugt sind dabei aminresistente Polydimethylsiloxane.

[0024] Die Erfindung schließt ferner auch solche Ausführungsformen mit ein, bei denen die äußere Phase eine Kombination von mindestens zwei unterschiedlichen Polymertypen enthält.

[0025] Die äußere Phase weist haftklebende Eigenschaften auf und dient der Verankerung des Systems auf der Haut; sie hat außerdem eine möglichst geringe Löslichkeit für den Wirkstoff, um dessen Freisetzung nicht zu behindern. Polymere aus der Gruppe der reinen Kohlenwasserstoffe bzw. der Silikone zeichnen sich durch eine besonders niedrige Löslichkeit für den Wirkstoff Oxybutynin-Base aus.

[0026] Nach einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, daß die äußere Phase im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Polyisobutylenen besteht, die mindestens zwei unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen. Das weitere ist im Falle der Verwendung von Silikonhaftklebern eine bevorzugte Ausführungsform vorgesehen, bei welcher die äußere Phase im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Silikonhaftklebern besteht, die mindestens zwei unterschiedlich hohe Anfangsklebrigkeiten aufweisen.

[0027] Besonders bevorzugt sind solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen TTS, bei welchen die wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en) keine Enhancersubstanzen enthalten, so daß das Risiko des Auftretens von Hautreizungen verringert oder ausgeschaltet wird. Derartige oxybutyninhaltige TTS sind im wesentlichen frei von Enhancersubstanzen, d. h. der Gehalt an solchen Substanzen beträgt weniger als 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Matrixschicht.

[0028] Gewöhnlich erfolgt die Befestigung der erfindungsgemäßen TTS mittels der haftklebenden Eigenschaften der äußeren Phase. Bedarfsweise kann das System aber auch mit einem wirkstofffreien haftklebenden Überpflaster zur besseren Fixierung auf der Haut versehen werden; hierfür geeignete Möglichkeiten sind dem Fachmann auf dem Gebiet der TTS bekannt.

[0029] Weiterhin kann es von Vorteil sein, wenn zwischen der hautseitigen Abgabeseite der Matrixschicht und der ablösbaren Schutzschicht eine weitere, die Abgabe des Wirkstoffs steuernde oder/und die Verankerung auf der Haut verbessernde Schicht angebracht ist, beispielsweise eine die Wirkstoffabgabe steuernde Membran. Hierfür geeignete Mittel und Methoden sind dem Fachmann bekannt.

[0030] Als wirkstoffundurchlässige Rückschicht (1), welche die Wirkstoffmatrix auf der hautabgewandten Seite bedeckt, eignen sich vor allem Polyesterfolien, welche sich durch besondere Festigkeit auszeichnen, darüber hinaus aber auch nahezu beliebige andere hautverträgliche Kunststoffolien, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen, Polyethylenterephthalat, Cellulosederivate und viele andere mehr. Vorzugsweise sind die verwendeten Folien wasserdampfundurchlässig.

[0031] Im Einzelfall kann die Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage versehen werden, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionsperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder ähnlicher Stoffe, die dem Fachmann bekannt sind.

[0032] Für die ablösbare Schutzfolie (4) können dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß sie durch geeignete Oberflächenbehandlung, wie z. B. Silikonisierung, ablösbar ist. Es können aber auch andere ablösbare Schutzschichten, wie Polytetrafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid, oder ähnliche verwendet werden.

DE 100 60 550 C 1

- [0033] Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen TTS werden die Polymere der inneren und der äußeren Phase in einem Lösungsmittel gelöst, wobei der inneren Phase zusätzlich Oxybutynin, gegebenenfalls in Kombination mit Dese-
thyloxybutynin, beigemischt wird. Anschließend werden die Polymerlösungen der inneren und äußeren Phase miteinander unter Rühren vermischt, so daß eine stabile Emulsion erzeugt wird. Die so erhaltene Emulsion wird auf eine Träger-
5 folie beschichtet und getrocknet.
[0034] Als Lösungsmittel für die Polymere der äußeren Phase werden dabei vorzugsweise niedermolekulare Kohlen-
wasserstoffe (z. B. n-Hexan, Cyclohexan, n-Heptan, n-Octan) und als Lösungsmittel für die Polymere der inneren Phase
vorzugsweise kurzkettige Alkohole, besonders bevorzugt Ethanol oder Isopropanol verwendet. Unter diesen Bedingun-
gen werden besonders stabile Emulsionen erhalten. Auch Gemische der genannten Lösungsmittel können verwendet
10 werden, z. B. Gemische der genannten Alkohole mit Ethylacetat oder anderen Essigsäurealkylestern.

Beispiele

- [0035] Die Herstellung der erfindungsgemäßen TTS bzw. darin enthaltener Matrixschichten wird anhand nachfolgen-
15 der Beispielformulierungen beschrieben; ferner werden die mit diesen Formulierungen experimentell ermittelten Wirk-
stofffreisetzungsraten dargestellt (Fig. 2 und 3).

Beispielformulierungen

- [0036] Oxybutynin-Base wurde aus Oxybutynin Hydrochlorid (Fa. Denk Feinchemie) isoliert. Dazu wurde die wäß-
rige Lösung des Hydrochlorides auf einen pH-Wert von 10-11 eingestellt und die freie Base mit Diethylether extrahiert.
Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Stickstoffstrom bis zur Gewichtskonstanz ein-
geengt.
[0037] Die in Tabelle 1 genannten Beispielrezepturen wurden als Lösungen in organischen Lösungsmitteln verarbeitet.
25 Die Rohstoffe Oppanol B10 und B100 wurden in geeigneten Mengen von Benzin gelöst, Bio PSA 4301 wurde in der von
Dow Corning gelieferten Form als Lösung in n-Heptan eingesetzt.
[0038] Eudragit E 100 wurde als Lösung in Ethanol verwendet, Plastoid B in Ethanol/Ethylacetat 1 : 1 (m/m) angesetzt
und Durotak 387-2516 in der vom Hersteller National Starch gelieferten Form einer Lösung verwendet.
[0039] Bei Oppanol B10 und B100 handelt es sich um Polyisobutylene (Fa. BASF), bei Bio PSA 4301 um einen Haft-
30 kleber auf Silikonbasis. Oppanol bzw. Bio PSA bilden die äußere Phase der Matrixschicht.
[0040] Die Angaben in Tab. 1 bezeichnen die jeweiligen Anteile in Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der getrockneten
Matrixschicht.

Tabelle 1

	Beispiel 1	Beispiel 2	Beispiel 3	Beispiel 4
Oxybutynin	15	15	15	15
40 Plastoid B	15	-	-	-
Eudragit E	-	15	-	15
45 Durotak 387-2516	-	-	15	-
Oppanol B10	52,5	52,5	52,5	-
50 Oppanol B100	17,5	17,5	17,5	-
Bio PSA 4301	-	-	-	70
55 Gesamt	100	100	100	100
Flächenge- wicht	85,0 g/m ²	78,0 g/m ²	80,5 g/m ²	85,5 g/m ²

- [0041] Die nach gründlichem Rühren mit einem Blattrührer erhaltenen Kleberemulsionen wurden auf silikonisierte
Polyesterfolie (PET 100 µm) beschichtet und 10 Min. an der Raumluft sowie 10 Min. bei 80°C in einem Ablufttrocken-
schrank getrocknet. Die erhaltenen Filme besaßen die in Tabelle 1 genannten, nahezu identischen Flächengewichte.
[0042] Die Untersuchungen zur Permeation von Oxybutynin wurden in modifizierten Franz-Zellen an exzidierte Hum-
anhaut bei 32°C durchgeführt. Als Akzeptorflüssigkeit wurde eine wäßrige Pufferlösung pH 5,5 verwendet. Alle Anga-
65 ben beruhen auf n = 3 Hautproben.
[0043] Die in den Fig. 2 und 3 zusammengefaßten Ergebnisse stammen jeweils von Hautproben desselben Hautspen-
ders. Dargestellt ist jeweils die Humanhautpermeation (kumulativ) von Oxybutynin, berechnet als Oxybutynin-Hydro-
chlorid.

[0044] Die erfindungsgemäßen Formulierungen erzielen durchgängig Absorptionsraten, die eine transdermale Therapie mit Oxybutynin bei Pflastergrößen von nicht mehr als 30 cm² möglich erscheinen lassen.

[0045] Insbesondere die Beispiele 2 und 4 zeigen kurze Lagtimes bis zum Erreichen einer konstanten Wirkstoffabgabe durch die Haut in vitro.

[0046] Dabei wurden im Steady State Fluxwerte bis zu 4 µg/cm² × h⁻¹ erzielt.

[0047] Somit konnte gezeigt werden, daß mit den erfindungsgemäßen, Oxybutynin enthaltenden TTS ausreichende Wirkstoffabgaberraten erzielt werden können, ohne daß hierbei ein Zusatz von Enhancer-Substanzen erforderlich ist.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur Verabreichung des Wirkstoffs Oxybutynin, welches eine im wesentlichen wasserdampfundurchlässige Rückschicht (1), mindestens eine damit verbundene, haftklebende Matrixschicht (2, 3) und eine wiederablösbare Schutzfolie (4) aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, daß die genannte Matrixschicht zwei nicht miteinander mischbare Phasen, nämlich eine innere und eine äußere Phase, umfaßt, wobei die innere Phase (2) den Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid enthält und tröpfchenförmig in der äußeren Phase (3) dispergiert ist, und wobei die äußere Phase ein auf der Basis von Kohlenwasserstoffpolymeren oder/und Silikonpolymeren hergestellter Haftkleber ist.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase zusätzlich Desethyloxybutynin enthält.
3. TTS nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Oxybutynin und Desethyloxybutynin in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 enthalten sind.
4. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Oxybutynin und, sofern enthalten, auch Desethyloxybutynin, zu mindestens 90% Gew.-% als (S)-Enantiomer vorliegen.
5. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff/die Wirkstoffe zu mindestens 50 Gew.-%, vorzugsweise zu 90–100 Gew.-%, gelöst ist/sind.
6. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) einen Zusatz von Bindemittel(n) oder Verdickungsmittel(n) enthält.
7. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) einen Gehalt an mindestens einem Polymer als Binde- oder Verdickungsmittel aufweist, wobei das Polymer vorzugsweise aus der Gruppe der Acrylat- und Methacrylat-Copolymere ausgewählt ist.
8. TTS nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) mindestens ein basisches Polymer enthält, vorzugsweise ein (Meth)acrylat-Copolymer mit einem Gehalt an Aminogruppen, besonders bevorzugt ein Poly(meth)acrylatcopolymer aus neutralen Methacrylsäureestern und Dimethylaminoethylmethacrylat.
9. TTS nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Phase (2) mindestens ein neutrales (Meth)acrylat-Copolymer enthält, vorzugsweise ein Copolymerisat auf der Basis von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester, oder einen carboxylgruppenfreien Polyacrylathaftkleber.
10. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Gewichtsanteil der inneren Phase (2), bezogen auf die haftklebende Schicht, mindestens 15%, vorzugsweise mindestens 25% beträgt.
11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe, bezogen auf die innere Phase (2), mindestens 25 Gew.-%, vorzugsweise mindestens 50 Gew.-% und besonders bevorzugt mehr als 70 Gew.-% beträgt.
12. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase (3) im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Polyisobutylenen besteht, die mindestens zwei unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen.
13. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase (3) im wesentlichen aus einer Mischung von mindestens zwei verschiedenen Silikonhaftklebern besteht, die mindestens zwei unterschiedlich hohe Anfangsklebrigkeiten aufweisen.
14. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Haftkleberschicht mindestens 5 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 25 Gew.-% Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid, gegebenenfalls in Kombination mit Desethyloxybutynin, enthält.
15. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en) keine die Hautpermeation fördernden Zusatzstoffe (Enhancer) enthält/enthalten.
16. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die der Haut zugewandte Seite der Matrixschicht mit einer die Abgabe des Wirkstoffs steuernden Schicht und/oder einer die Verankerung auf der Haut verbessernden Schicht versehen ist.
17. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es auf der Basis von Polymerlösungen hergestellt ist.
18. Verfahren zur Herstellung einer Oxybutynin enthaltenden Matrixschicht eines TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, welches auf der Verwendung von Polymerlösungen beruht, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) das/die Polymer(e) der inneren (2) und der äußeren (3) Phase in gelöster Form vorliegen oder in einem Lösungsmittel gelöst werden,
 - b) der Wirkstoff Oxybutynin-Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid der Polymerlösung der inneren Phase (2) beigemischt wird;
 - c) die Polymerlösungen der inneren und äußeren Phase miteinander unter Rühren vermischt werden, so daß eine stabile Emulsion erzeugt wird;
 - d) die so erhaltene Emulsion auf eine Trägerfolie beschichtet und getrocknet wird.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt (a) als Lösungsmittel für die Polymere der äußeren Phase niedermolekulare Kohlenwasserstoffe und als Lösungsmittel für die Polymere der inneren Phase

DE 100 60 550 C 1

kurzkettige Alkohole, bevorzugt Ethanol oder Isopropanol, oder Ethylacetat, oder Gemische der genannten Löse-
mittel verwendet werden.

20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt (b) der Wirkstoff Oxybutynin-
Base oder Oxybutynin-Hydrochlorid in Kombination mit Desethyloxybutynin beigemischt wird.

5

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

50

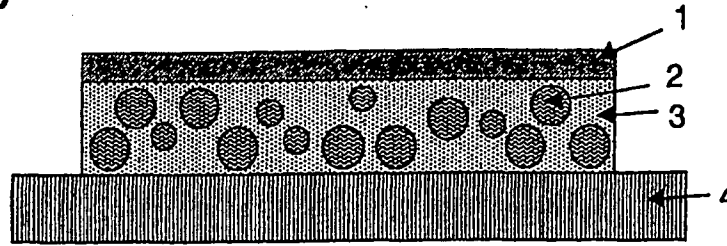
55

60

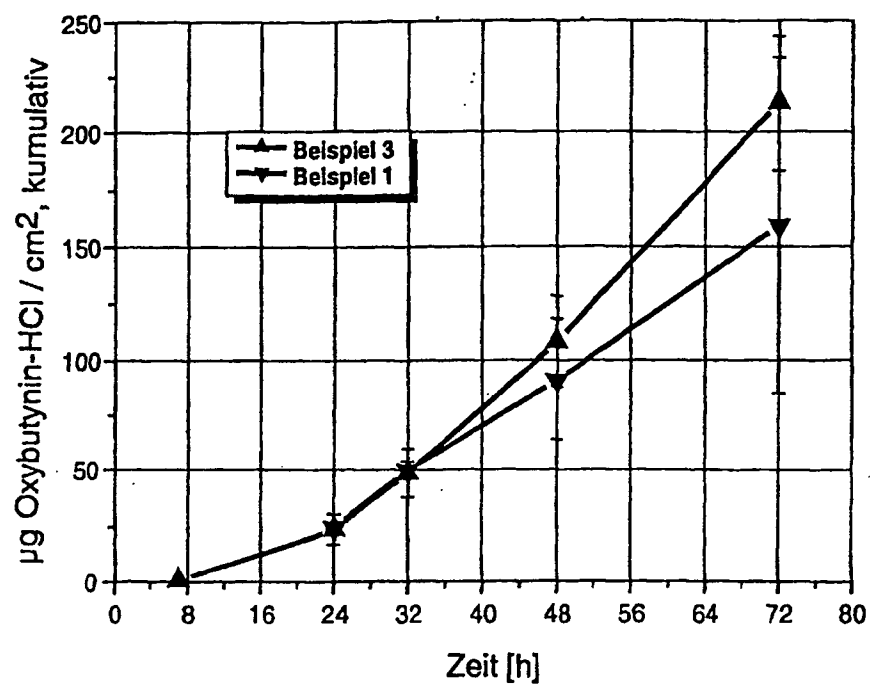
65

- Leerseite -

Figur 1



Figur 2



Figur 3

